

P23556.P07



31

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants : Tetsuro OGAWA et al.

Appln No. : 10/618,687

Group Art Unit: Unknown

Filed :July 15, 2003

Examiner: Unknown

For :CaO SiO₂ BASED BIOACTIVE GLASS AND SINTERED CALCIUM
PHOSPHATE GLASS USING SAME

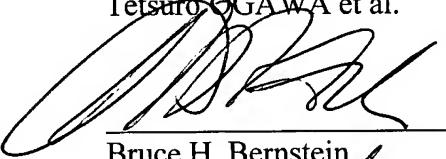
**SUPPLEMENTAL CLAIM OF PRIORITY
SUBMITTING CERTIFIED COPY**

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

Further to the Claim of Priority filed July 15, 2003 and as required by 37 C.F.R. 1.55,
Applicants hereby submit a certified copy of the application upon which the right of priority is
granted pursuant to 35 U.S.C. §119, i.e., of Japanese Application No.2002-206319, filed July 15,
2002.

Respectfully submitted,
Tetsuro OGAWA et al.



Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027

October 15, 2003
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application: 2002年 7月15日

出願番号

Application Number: 特願2002-206319

[ST.10/C]:

[JP2002-206319]

出願人

Applicant(s): ペンタックス株式会社
小久保 正

2003年 4月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎

出証番号 出証特2003-3025214

【書類名】 特許願
 【整理番号】 JP02210
 【提出日】 平成14年 7月15日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C03C 3/076
 C03C 3/087
 C03C 3/089
 A61C 13/083
 A61K 6/033
 C04B 35/16
 C04B 41/87

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光学工業株式会社内
 【氏名】 小川 哲朗

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡市梅が丘2丁目50番地
 【氏名】 小久保 正

【特許出願人】

【識別番号】 000000527
 【氏名又は名称】 旭光学工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 591227516
 【氏名又は名称】 小久保 正

【代理人】

【識別番号】 100080012
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高石 橘馬
 【電話番号】 03(5228)6355

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009324

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9006367

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 CaO-SiO_2 系生体活性ガラス及びそれを用いたリン酸カルシウムガラス焼結体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 実質的に30～60 mol %のCaO、40～70mol %の SiO_2 、及び20 mol %以下の Na_2O からなる組成を有することを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の生体活性ガラスにおいて、さらに CaF_2 を含有することを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 3】 請求項 1 又は請求項 2 に記載の生体活性ガラスにおいて、さらに B_2O_3 を含有することを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 4】 請求項 1～3 のいずれかに記載の生体活性ガラスにおいて、ガラス転移温度が790℃以下であることを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 5】 請求項 1～4 のいずれかに記載の生体活性ガラスにおいて、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差が80℃以上であることを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 6】 請求項 1～5 のいずれかに記載の生体活性ガラスにおいて、結晶化させると β -ウォラストナイト結晶を析出することを特徴とする生体活性ガラス。

【請求項 7】 請求項 1～6 のいずれかに記載の生体活性ガラスを焼結助剤として含有することを特徴とするリン酸カルシウムガラス焼結体。

【請求項 8】 請求項 7 に記載のリン酸カルシウムガラス焼結体において、リン酸カルシウムが水酸アバタイト、炭酸アバタイト又はリン酸三カルシウムであることを特徴とするリン酸カルシウムガラス焼結体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は人工関節、人工歯根及び人工骨等の骨修復材料に使用できる CaO-SiO_2 系生体活性ガラス及びそれを用いたリン酸カルシウムガラス焼結体に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に人工材料を生体の欠損部に埋入すると、生体はそれをコラーゲン繊維の皮膜によって取り囲み、周囲の骨から隔離しようとする。しかし人工材料の中には、生体内でこのような繊維性皮膜によって隔離されることなく、骨と強く結合するものがある。 $Na_2O-CaO-SiO_2-P_2O_5$ 系のバイオガラス、焼結水酸アパタイト($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$)、及び結晶化ガラス等がその例である。結晶化ガラスとしては、 $CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$ 系の生体活性ガラス中に、水酸アパタイト結晶等のアパタイト結晶と、ウォラストナイト結晶とを含有するもの等が知られている。これらは生体活性セラミックスと呼ばれ、その一部は既に重要な骨修復材料として実用化されている。

【0003】

焼結水酸アパタイトは生体親和性の高い骨修復材料として医療の現場で広く用いられ、製造方法等も広く研究されてきた。しかし最近では、より生体親和性の高い人工骨等の需要が高いため、生体の骨材等と同じ組成である炭酸アパタイトを生体活性セラミックスに使用する方法の開発が望まれている。

【0004】

炭酸アパタイトは水酸アパタイトに比べて分解温度が低いため、炭酸アパタイトセラミックスの製造においては、比較的低い温度で焼結を行う必要がある。特開2000-72572号はアパタイトの焼結体を塑性加工して成るインプラント成形体、及びアパタイトを900°C以下で焼成し得られたアパタイト焼結体を所定の金型に充填した後、300~780°Cで塑性加工するインプラント成形体の製造方法を開示している。この製造方法によると焼成温度が低いため、分解温度の低い炭酸アパタイト又はフッ化アパタイトを使用した生体親和性の高いインプラントを製造できる。しかし前記インプラントはアパタイトを主成分とし、他の結晶相を含まないため、機械的強度が小さいという問題がある。

【0005】

炭酸アパタイト等のアパタイトからなる、骨修復材料用セラミックスの機械的強度を増加させる方法としては、焼結助剤としてガラスを用いる方法が知られている。ガラスを用いた焼結では、アパタイト主結晶の周囲に生体活性ガラスを軟

化させ、焼結を目指す粒子の間で結晶を析出させることにより、アパタイトガラス焼結体の機械的強度を増大させる。しかし従来水酸アパタイト焼結体の焼結助剤としては、生体不活性なガラスが使用されてきたが、前記ガラスはガラス転移温度及び／又は結晶化温度が高いため、炭酸アパタイトの分解温度よりも低い温度での焼結においては好ましい結晶を析出しない。このため焼結助剤として前記ガラスを使用しても、炭酸アパタイト焼結体に十分な機械的強度が付与されないという問題がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の目的は、ガラス転移温度及び／又は結晶化温度の低い生体活性ガラス、及びこれを用いることにより生体親和性が高くかつ機械的強度の大きいリン酸カルシウムガラス焼結体を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

上記目的に鑑み銳意研究の結果、本発明者らは、生体活性ガラスの組成を実質的に30～60 mol %のCaO、40～70 mol %のSiO₂、及び20 mol %以下のNa₂Oからなるものとするとガラス転移温度及び／又は結晶化温度が低くなること、及び前記生体活性ガラスを焼結助剤としたリン酸カルシウムガラス焼結体は生体親和性が高くかつ機械的強度が大きいことを発見し、本発明に想到した。

【0008】

すなわち本発明の生体活性ガラスは、実質的に30～60 mol %のCaO、40～70 mol %のSiO₂、及び20 mol %以下のNa₂Oからなる組成を有することを特徴とする。

【0009】

本発明の生体活性ガラスはさらにCaF₂及び／又はB₂O₃を有するのが好ましい。また本発明の生体活性ガラスは、ガラス転移温度が790℃以下であるのが好ましく、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差が80℃以上であるのが好ましい。本発明の生体活性ガラスは、結晶化させるとβ-ウォラストナイト結晶を析出するのが好ましい。

【0010】

本発明のリン酸カルシウムガラス焼結体は、前記生体活性ガラスを焼結助剤として含有することを特徴とする。

【0011】

本発明のリン酸カルシウムガラス焼結体に含まれるリン酸カルシウムは、水酸アパタイト又は炭酸アパタイト又はリン酸三カルシウムであるのが好ましい。

【0012】

【発明の実施の形態】

[1] 生体活性ガラス

本発明の生体活性ガラスは、実質的に30～60 mol %のCaO、40～70 mol %のSiO₂、及び20 mol %以下のNa₂Oからなる組成を有することを特徴とし、実質的に40～50 mol %のCaO、40～50 mol %のSiO₂、及び20 mol %以下のNa₂Oからなる組成を有するのがより好ましい。上記組成のガラスは、生体活性ガラスとして使用するのに好ましい生体活性を有するとともに、リン酸カルシウムガラス焼結体の焼結助剤するために好ましい機械的強度、焼結性等を有する。

【0013】

CaOを有することにより、体内に入れられた生体活性ガラスはカルシウムイオンを溶出し、生体活性を示す。溶出により一部のカルシウムイオンを失った生体活性ガラスは、酸化ケイ素を主成分とするシリカゲル層となる。前記シリカゲル層はリン酸カルシウム結晶の核生成の基盤となるため、生体活性ガラスは皮質骨と強固に結合することができる。

【0014】

主成分としてCaO及びSiO₂を等モル比又はそれに近いモル比で有する本発明の生体活性ガラスは、 β -ウォラストナイトの組成に近いため、結晶化温度において β -ウォラストナイト結晶を析出し易い。結晶化温度において析出される結晶が β -ウォラストナイト結晶であると、同結晶は針状構造をとるので、リン酸カルシウムガラス焼結体に付加する機械的強度が他の結晶が析出する場合よりも大きくなるので好ましい。一方、従来のガラスのように、生体親和性を向上させるために多量のP₂O₅を添加すると、結晶化温度において β -ウォラストナイト結晶の析出が妨げられる傾向がある。

【0015】

本発明の生体活性ガラスは、CaOの組成比を高くすることにより生体親和性を向上させているため、P₂O₅を含有する必要はない。またP₂O₅を含有すると生体活性ガラスのガラス転移温度及び／又は結晶化温度は高くなる傾向があるため、本発明の生体活性ガラスはP₂O₅を含有しない。すなわち本発明の生体活性ガラスはP₂O₅を含有しないことを特徴とすることにより、β-ウォラストナイト結晶を析出し易い。

【0016】

前記生体活性ガラスにおいて、CaOとSiO₂との合計は90 mol %以上であるのが好ましく、95 mol %以上であるのがより好ましい。

【0017】

また前記結晶化温度において、リン酸三カルシウム (Ca₃(PO₄)₂) の結晶が析出しても良い。前記リン酸三カルシウムの物性、溶解性及び生体親和性は水酸アパタイトに似ており、リン酸カルシウムガラス焼結体中に結晶が析出されることにより、生体親和性を向上させることができる。

【0018】

焼結性の向上は、焼結助剤となる生体活性ガラスが、(1)低いガラス転移温度T_gを有し、(2)結晶化開始温度T_{c0}がリン酸カルシウムの分解温度より遙かに低く、(3)ガラス転移温度と結晶化開始温度との差ΔTが大きいという条件を満たすことにより達成される。なお本明細書において使用する用語「結晶化開始温度」は、生体活性ガラス中にβ-ウォラストナイト等の結晶が析出を開始する温度を意味し、示差熱分析曲線のベースラインと発熱ピークの裾の交点の温度により定義される。また用語「結晶化温度」とは前記結晶が析出する温度を意味し、示差熱分析曲線において発熱のピークを示す温度である。

【0019】

ここでCaO、SiO₂及びNa₂Oからなる系において、Na₂O等の生体活性ガラスのガラス転移温度等への影響を見るために、CaO 50 mol %、SiO₂ mol 50 %の生体活性ガラスを対照として説明する。

【0020】

CaO 50 mol %, SiO₂ 50 mol %の生体活性ガラスについて100~1100°Cで示差熱分析を行った時の、温度に対する発熱及び吸熱量の変化を図1のグラフに示す。前記生体活性ガラスは曲線が横軸より上にある温度では発熱し、下にある温度では吸熱している。吸熱を示す温度帯の示差熱分析曲線について、吸熱開始直後の変曲点の接線a、近似される直線b（ベースライン）及び発熱ピークの立ち上がり部分の変曲点の接線cを引き、接線aと直線bの交点からガラス転移温度Tg、直線bと接線cの交点から結晶化開始温度Tc0を求めた。Tc1及びTc2は結晶化温度を示し、ガラス転移温度Tgと結晶化開始温度Tc0との温度差を△Tで示す。ガラス転移温度Tgと結晶化開始温度Tc0との間の温度において前記生体活性ガラスは軟化挙動を示す。

【0021】

ガラス転移温度Tgが低いと、分解温度の低い炭酸アパタイト等を焼結する際にも、焼結助剤として使用できる。結晶化開始温度Tc0がリン酸カルシウムの分解温度より約400°C以上低いと、リン酸カルシウムの分解温度未満かつ結晶化開始温度Tc0以上での焼結を行いやすく、結晶が析出され易いので好ましい。好ましいガラス転移温度Tgは790°C以下、より好ましくは770°C以下である。また本発明の生体活性ガラスは、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差△Tが大きいのが好ましい。ガラス転移温度と結晶化開始温度との差△Tが大きいと、焼結に精密な温度管理を要することなく緻密な結晶を得られ易いので好ましい。ガラス転移温度と結晶化開始温度との差△Tは80°C以上であるのが好ましく、90°C以上であるのがより好ましい。

【0022】

生体活性ガラスにNa₂Oを添加することにより、生体活性ガラスのガラス転移温度Tgを低くすることができる。しかし添加量が多すぎると、β-ウォラストナイト結晶の析出が阻害される傾向がある。このためNa₂Oの添加量は、10 mol %以下であるのが好ましく、5 mol %以下であるのがより好ましく、1 mol %以下であるのが特に好ましい。なおNa₂Oの添加量の下限は0.1 mol %であるのが好ましい。これより少ないと、Na₂Oの添加効果が実質的に得られない。

【0023】

生体活性ガラスに CaF_2 を添加することにより、添加されていない生体活性ガラスに比べてガラス転移温度 T_g を低くするとともに、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差 ΔT を大きくすることができる。すなわち CaF_2 を添加することにより、ガラス転移温度 T_g 及び結晶化開始温度 T_{c0} はともに低温側に移動するものの、結晶化開始温度 T_{c0} の変化は、ガラス転移温度 T_g の変化に比べて小さいために、ガラス転移温度 T_g が低くなるとともに、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差 ΔT が大きくなる。 CaF_2 の添加量は1 mol %以下であるのが好ましく、0.5 mol %以下であるのがより好ましい。

【0024】

生体活性ガラスに B_2O_3 を添加しても良い。少量の B_2O_3 を添加することによっても、 CaF_2 を添加する場合と同様に、ガラス転移温度 T_g 及び結晶化開始温度 T_{c0} を低下させるとともに、ガラス転移温度と結晶化開始温度との差 ΔT を大きくすることができる。 B_2O_3 の添加量は5 mol %以下であるのが好ましく、1 mol %以下であるのがより好ましい。

【0025】

Na_2O 、 CaF_2 及び B_2O_3 は併せて生体活性ガラスに添加するのが好ましい。 Na_2O 、 CaF_2 及び B_2O_3 を適当に組み合わせることにより、好ましいガラス転移温度 T_g 、及びガラス転移温度と結晶化開始温度との差 ΔT を持つ生体活性ガラスを形成することができる。 Na_2O 、 CaF_2 及び B_2O_3 の添加量の合計は5 mol %以下であるのが好ましく、2 mol %以下であるのがより好ましい。

【0026】

K_2O 、 Li_2O 、 TiO_2 、 Al_2O_3 、 MgO 、 ZrO_2 等の無機化合物を添加してもよい。なお前記無機化合物は、生体活性ガラスのガラス転移温度 T_g を増大させないものが好ましく、 β -ウォラストナイト結晶の析出を阻害しないものが好ましい。

【0027】

本発明の生体活性ガラスの製造方法は特に限定されず、例えば特開昭60-239341号等に記載の方法が利用できる。具体的には、好ましい組成の原料粉末(CaO 、 SiO_2 、 Na_2O 、 CaF_2 及び B_2O_3 等)を白金るつぼに入れ、1200~1600°Cで3時間程度加熱することにより溶融ガラスとする。前記溶融ガラスを成形、除冷することに

より、生体活性ガラスを形成する。形状は特に限定されず、インゴット、球状、ビーズ状、粒状、顆粒状等目的に応じて選択される。後述するリン酸カルシウムガラス焼結体の原料として使用するときには、粉碎したり分級したりして、好ましい粒径に調整してもよい。

【0028】

[2] リン酸カルシウムガラス焼結体

(a) リン酸カルシウムガラス焼結体の組成

リン酸カルシウムとしては、水酸アパタイト、炭酸アパタイト及びリン酸三カルシウムを使用できる。水酸アパタイトの場合、加熱すると1000°C付近から徐々に水酸基の脱離が始まり、1300°C付近から分解反応が起こる。このためリン酸カルシウムガラス焼結体の製造に水酸アパタイトを使用するときは、1000°Cよりも低温で焼結を行うのが好ましい。

【0029】

炭酸アパタイトを使用する場合、リン酸カルシウムガラス焼結体の生体親和性をさらに向上させることができる。加熱により炭酸アパタイトの炭酸が脱離する温度は、前述の水酸アパタイトよりも低く、900°C付近である。このためリン酸カルシウムガラス焼結体の製造に炭酸アパタイトを使用するときは、900°Cよりも低温で焼結を行うのが好ましい。

【0030】

本発明のリン酸カルシウムガラス焼結体は、焼結の助剤として本発明の生体活性ガラスを含有する。前記生体活性ガラスは結晶化温度において、図2の模式図に示すような β -ウォラストナイト結晶が析出するのが好ましい。 β -ウォラストナイト結晶は生体活性ガラスの重量の10~100%析出するのが好ましい。

【0031】

(b) リン酸カルシウムガラス焼結体の製造方法

本発明のリン酸カルシウムガラス焼結体は通常の焼結法により製造される。

【0032】

リン酸カルシウム粒子の平均粒径は1~100 μ であるのが好ましく、10~20 μ であるのがより好ましい。このような平均粒径のリン酸カルシウム粒子はスプ

レー造粒法により得られる。なお、リン酸カルシウムの結晶粒子は直径 $1 \mu\text{m}$ 以下のナノ粒子であるのが好ましく、直径 $10 \text{ nm} \sim 500 \text{ nm}$ であるのがより好ましい。

【0033】

リン酸カルシウム粒子に、本発明の生体活性ガラスを粉碎したものを加える。ガラス粒子の平均粒径は $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ であるのが好ましく、 $5 \mu\text{m}$ 以下であるのがより好ましい。前記生体活性ガラスは前記リン酸カルシウム粒子に対し、 $0.5 \sim 10$ 重量% 加えるのが好ましく、 $1 \sim 5$ 重量% 加えるのがより好ましい。

【0034】

リン酸カルシウム粒子と生体活性ガラス粒子とをイソプロピルアルコール、エタノール等の溶媒及びアルミナボールを用いて湿式混合した後、乾燥することにより焼結用混合物を得る。乾燥時間は好ましくは $0.5 \sim 5$ 時間、より好ましくは $2 \sim 5$ 時間である。前記焼結用混合物をステンレス鋼モールド等に入れ、プレス成形した後に冷間静水圧成形するのが好ましい。

【0035】

得られた成形体を焼結する。焼結温度は $700 \sim 1300^\circ\text{C}$ が好ましく、 $700 \sim 900^\circ\text{C}$ がより好ましい。焼結時間は $0.5 \sim 10$ 時間が好ましく、 $2 \sim 5$ 時間がより好ましい。図3の模式図に従って、焼結の過程を説明する。図3(a)に示すように、成形体中にはリン酸カルシウム粒子とガラス粒子とが偏りなく分布している。温度がガラス転移温度以上になると、図3(b)に示すようにガラスが軟化する。さらに温度が上昇すると、粒子の隙間の小孔であった部分に軟化したガラスが広がる緻密化が起こり、粒界相(ガラス相)が形成される(図3(c))。

【0036】

図3(d)に示すように、焼結が進み温度がガラスの成分の一部が結晶として析出する温度以上になると、前記粒界相であった部分に結晶が析出し、結晶相が生じる。焼結の過程を通じて温度はリン酸カルシウムの溶融温度よりも低いので、リン酸カルシウムはガラスにほとんど溶けず、また分解温度より低いので分解もほとんど起こらない。このためリン酸カルシウムの結晶の間に、ガラスの成分の一部からなる β -ウォラストナイト等の結晶が析出し、緻密なリン酸カルシウム

ガラス焼結体が形成する。昇温は一定速度で行うのが好ましく、速度は10°C/min程度が好ましい。焼結温度はガラス転移点と結晶化温度の間で1時間～5時間保持することが好ましい。焼結により生成したリン酸カルシウムガラス焼結体は、炉冷するのが好ましい。

【実施例】

本発明を以下の実施例によってさらに詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0037】

実施例1

CaO粉末49.5 mol %、SiO₂ 粉末49.5 mol %及びNa₂O 粉末1 mol %を混合し、得られた原料粉末を1500°Cで2時間溶融して、均一組成の生体活性ガラスのインゴットを作製した。

【0038】

実施例2～6

下記表1の組成を有する原料粉末を、1500°Cで2時間溶融して、均一組成の生体活性ガラスのインゴットを作製した。

【0039】

【表1】

生体活性 ガラス	組成／mol %				
	CaO	SiO ₂	Na ₂ O	CaF ₂	B ₂ O ₃
実施例 1	49.5	49.5	1.0	—	—
実施例 2	47.5	47.5	5.0	—	—
実施例 3	40.0	50.0	10.0	—	—
実施例 4	49.5	50.0	—	0.5	—
実施例 5	49.0	49.5	1.0	0.5	—
実施例 6	49.5	49.0	1.0	0.5	1.0

【0040】

比較例 1～4

下記表2の組成を有する原料粉末を、1500°Cで2時間溶融して、均一組成の生体活性ガラスのインゴットを作製した。

【0041】

【表2】

生体活性ガラス	組成／mol %		
	CaO	SiO ₂	P ₂ O ₅
比較例1	50.0	50.0	—
比較例2	49.0	51.0	—
比較例3	40.0	60.0	—
比較例4	47.5	47.5	5.0
比較例5	60.0	30.0	10.0

【0042】

実施例1～6及び比較例1～4の生体活性ガラスの示差熱分析を行い、ガラス転移温度T_g、結晶化開始温度T_{c0}、結晶化温度T_c及びガラス転移温度と結晶化開始温度との差△Tを求めた。

【0043】

表3に示すように、実施例1～6の生体活性ガラスはNa₂O等を含有しない比較例の生体活性ガラスに比べ、ガラス転移温度T_gが低い。またCaF₂を含有する実施例4～6の生体活性ガラスはガラス転移温度と結晶化開始温度との差△Tが比較的大きい。

【0044】

【表3】

生体活性 ガラス	ガラス転移 温度Tg/°C	結晶化開始 温度Tc0/°C	結晶化温度 Tc/°C	ガラス転移温度と結晶化 開始温度との差 ΔT/°C
実施例1	774.4	862.5	882.6	88.1
実施例2	717.4	859.0	829.3	141.6
実施例3	662.9	726.0	753.0 814.3 918.2	63.1
実施例4	780.4	862.6	883.8	82.2
実施例5	763.1	859.0	874.9	95.9
実施例6	746.4	837.4	851.6 869.4	91.0
比較例1	792.9	861.8	880.6 914.7	68.8
比較例2	789.6	866.7	886.2	77.1
比較例3	780.8	882.2	911.9	101.4
比較例4	789.1	896.1	944.9	107.0
比較例5	807.2	873.4	885.9	66.2

【0045】

実施例1～6及び比較例1～4の生体活性ガラスを結晶化温度以上に加熱し、X線構造解析により析出する結晶系を調べた。実施例1～6のX線解析の結果を図4(a)のグラフに示し、比較例1～5のX線解析の結果を図4(b)のグラフに示す。

【0046】

表4に示すように、ほぼ等モルのCaO及びSiO₂を有する実施例1、実施例2、実施例4～6及び比較例1～3の生体活性ガラスでは、 β -ウォラストナイト結晶が主に生成した。またP₂O₅を含有する比較例4及び比較例5の生体活性ガラスでは、 β -ウォラストナイト結晶が析出しにくかった。

【0047】

【表4】

生体活性ガラス	結晶化温度 Tc/°C	結晶系
実施例1	882.6	β -ウォラストナイト \gg $\text{Na}_2\text{CaSiO}_4$ ⁽¹⁾
実施例2	829.3	β -ウォラストナイト $>$ $\text{Na}_2\text{CaSiO}_4$, $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{SiO}_7$ ⁽²⁾
実施例3	753.0	$\text{Na}_2\text{CaSi}_3\text{O}_8 \gg \text{Na}_2\text{CaSiO}_4$
	814.3	$\text{Na}_2\text{CaSi}_3\text{O}_8 \gg \text{Na}_2\text{CaSiO}_4$
	918.2	$\text{Na}_2\text{CaSi}_3\text{O}_8 \gg \text{Na}_2\text{CaSiO}_4$
実施例4	883.8	β -ウォラストナイト
実施例5	874.9	β -ウォラストナイト \gg $\text{Na}_2\text{CaSiO}_4$
実施例6	851.6 869.4	$\text{Na}_2\text{CaSiO}_4 > \beta$ -ウォラストナイト β -ウォラストナイト $>$ $\text{Na}_2\text{CaSiO}_4$
比較例1	880.6 914.7	β -ウォラストナイト β -ウォラストナイト
比較例2	886.2	β -ウォラストナイト
比較例3	911.9	β -ウォラストナイト
比較例4	944.9	α -ウォラストナイト $>$ β -ウォラストナイト
比較例5	885.9	$\text{Ca}_2\text{SiO}_4 > \text{Ca}(\text{PO}_3)_2$

注 (1) \gg は左辺が非常に多く生成したことを表す。

(2) $>$ は左辺が多く生成したことを表す。

【0048】

実施例7

実施例1で作製した生体活性ガラスのインゴットを平均粒径10 μm に粉碎し、ナノ水酸アパタイト凝集粒子（旭光学工業（株）製、平均粒径15 μm ）100重量%に對して5重量%の割合で加えた。イソプロピルアルコール及びアルミナボールを用いて湿式混合した後乾燥し、焼結用粉末とした。この粉末0.2 gをステンレス鋼モールドに入れ、プレス成形した後、冷間静水圧成形（CIP）し、仕上げ加工することにより、直径10 mm×厚さ2 mmの円板状成形体を作製した。この成形体を900°Cで3時間焼成し、炉冷することにより、水酸アパタイトガラス焼結体を

作製した。焼結の際の昇温速度は10°C/minであった。また焼結温度を1000°C、1100°C及び1200°Cに変えた以外同様にして、3種類の水酸アパタイトガラス焼結体を作製した。各水酸アパタイトガラス焼結体及び焼結前の成形体のX線解析を行った。X線解析の結果を図5のグラフに示す。

【0049】

実施例8

生体活性ガラスとして実施例5で作製した生体活性ガラスを使用した以外、実施例7と同様にして、組成は同じで焼結温度の異なる4種類の水酸アパタイトガラス焼結体を作製した。各水酸アパタイトガラス焼結体及び焼結前の成形体のX線解析を行った。X線解析の結果を図6のグラフに示す。

【0050】

比較例6

実施例7及び実施例8で使用した水酸アパタイトを、それぞれ900°C、1000°C、1100°C及び1200°Cで3時間焼成した。各水酸アパタイト焼結体及び焼結前の成形体のX線解析を行った。X線解析の結果を図7のグラフに示す。

【0051】

比較例6ではいずれの温度で焼結された水酸アパタイト焼結体においても、水酸アパタイトに帰属するピークのみが検出された。一方生体活性ガラスを混合して焼成した実施例7及び実施例8のリン酸カルシウムガラス焼結体については、1000°C以上で焼結したものは β -ウォラストナイトに帰属されるピークが検出され、1100°C以上で焼結したものではさらに β -リン酸三カルシウムに帰属されるピークが検出された。 β -ウォラストナイトは粒界の強化に好ましい析出相であり、 β -リン酸三カルシウムは生体活性を高めるのに好ましい析出相である。

【0052】

実施例9

実施例5で作製した生体活性ガラスの細胞付着性、細胞増殖性及びアルカリフオスホターゼ活性を以下の通り測定した。実施例5で作製した生体活性ガラスからなる試験片(5mm×5mm×2mm)を高压蒸気滅菌し、細胞培養用マルチプレート24ウェル(直径16.3mm、培養底面積1.8cm³、住友ベークライト(株)製)に入

れ、ヒト骨肉腫由来のHOS細胞 (ATCC No. CRL-1543) を 1.0×10^4 個シャーレに播種し、D-MEM 10 %FBS (GIBCO-BRL社製) をシャーレにつき 1 ml入れ、CO₂濃度 5% の空气中、37°Cで培養した。培養期間は60分及び7日間とし、7日間の場合は培養4日目に培地交換を行った。

【0053】

比較例 7

担体として生体活性ガラスの代わりに比較例 6 の水酸アパタイト焼結体（焼結温度1000°C）からなる試験片（直径 6 mm × 2 mm）を用いた以外、実施例 8 と同様にして培養を行い、細胞付着性、細胞増殖性及びアルカリフォスホターゼ活性を測定した。

【0054】

培養後10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定したものを、メチレンブルーで染色し、光学顕微鏡及び電子顕微鏡により細胞観察をした。また細胞の分化を評価するため培養細胞をホモジナイズし、アルカリフォスホターゼ活性の測定を行った。測定はアルカリファK-テストワコー（和光純薬工業(株)製）を用いて行った。

【0055】

実施例 8 及び比較例 6 で作製した担体においては、ともに60分培養後に細胞の付着が認められた。実施例 8 の担体では生体活性ガラス上に生育した細胞は、培養4日目にはコンフルエント状態に近くなるまで増殖した。7日間培養後、実施例 8 及び比較例 6 の担体には、共にコンフルエント状態に担体上に細胞が増殖していた。図 8 及び図 9 に一週間培養したHOS細胞の顕微鏡写真（200倍）を示す。図 8 は実施例 9 の担体上で培養したものであり、図 9 は比較例 7 の担体上で培養したものである。また表 5 に生体ガラスとハイドロキシアパタイトの60分後及び7日間培養後の付着細胞数を示す。実施例 9 の担体の場合も、比較例 7 の担体と同様に、細胞の増殖は概ね良好であった。

【0056】

【表5】

担体	付着細胞数	
	培養時間	
	60分間	7日間
実施例9	$6.8 \times 10^3/\text{cm}^2$	$1.8 \times 10^5/\text{cm}^2$
比較例7	$6.0 \times 10^3/\text{cm}^2$	$2.0 \times 10^5/\text{cm}^2$

【0057】

7日間培養後のアルカリフオスホターゼ値を表6に示す。実施例9の担体の方が比較例7の担体よりアルカリフオスホターゼ値が高かった。この結果は生体活性ガラスの細胞分化への影響を示唆する。

【0058】

【表6】

担体	1 cm ² 当たりのアルカリフオスホターゼ活性 (単位: K-A)
実施例9	2.4
比較例7	1.1

【0059】

【発明の効果】

以上詳述したように、30~60 mol %のCaO、40~70mol %のSiO₂及び20 mol %以下のNa₂Oからなる組成を有する本発明の生体活性ガラスは、CaO及びSiO₂を主成分とすることにより結晶化温度においてβ-ウォラストナイト結晶を析出しやすく、機械的強度に優れているのみならず、Na₂Oを含有することによりガラス転移温度及び/又は結晶化温度が低い。さらに本発明の生体活性ガラスは、CaF₂及び/又はB₂O₃を含有することにより、ガラス転移温度と結晶化温度との差が大きい

。このような条件を兼ね備える生体活性ガラスを焼結助剤として含有する本発明のリン酸カルシウムガラス焼結体は生体親和性が高く、且つ優れた機械的強度及び焼結性を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 CaO-SiO_2 系ガラスの示差熱分析結果を示すグラフである。

【図2】 CaO-SiO_2 系ガラスを焼結する際に β -ウォラストナイト結晶が析出する様子を模式的に示す図である。

【図3】 水酸アパタイト粒子と CaO-SiO_2 系ガラス粒子からなる成形体を焼結した際の粒界の変化を模式的に示す断面図であり、(a)はガラス転移温度未満での両粒子の状態を示し、(b)はガラス転移温度に到達した直後の状態を示し、(c)は焼結による緻密化が起こり、粒界相(ガラス相)が形成された状態を示し、(d)は結晶化温度に到達した後で β -ウォラストナイト結晶が析出した状態を示す。

【図4】 X線構造解析結果を示すグラフであり、(a)は実施例1～6の生体活性ガラスの解析結果を示し、(b)は比較例1～5の生体活性ガラスの解析結果を示す。

【図5】 実施例7のリン酸カルシウムガラス焼結体のX線解析結果を示すグラフである。

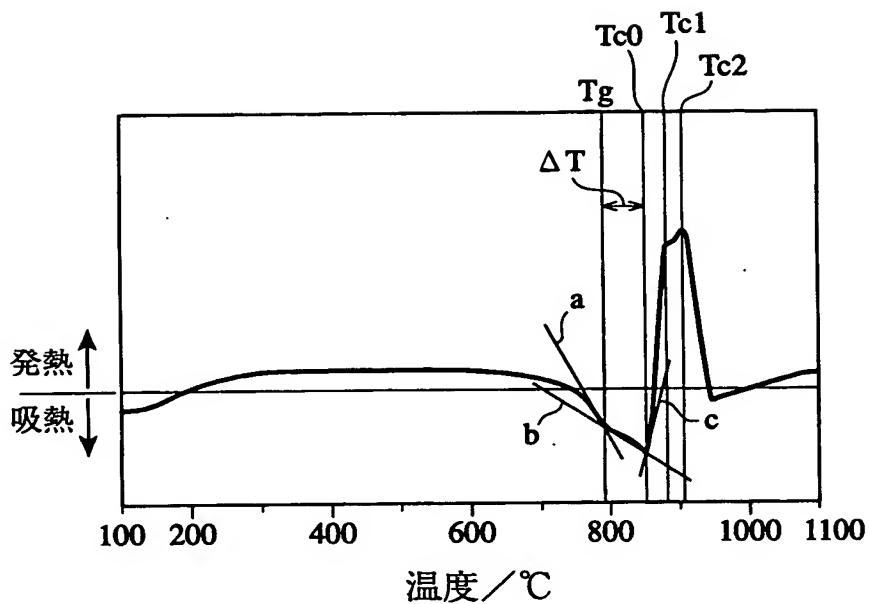
【図6】 実施例8のリン酸カルシウムガラス焼結体のX線解析結果を示すグラフである。

【図7】 比較例6の水酸アパタイト焼結体のX線解析結果を示すグラフである。

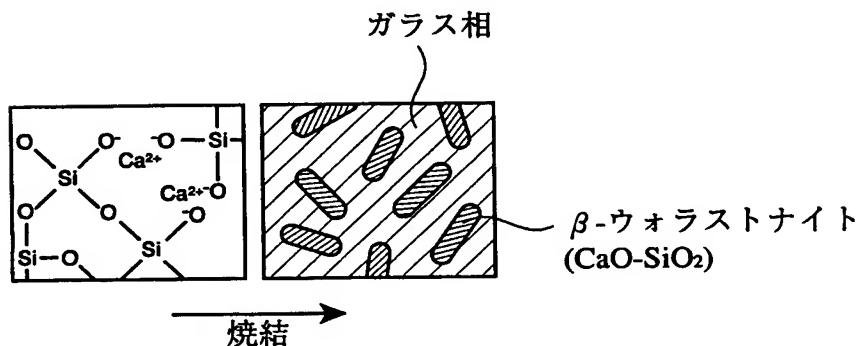
【図8】 実施例9の担体上で一週間培養後のHOS細胞の顕微鏡写真(200倍)である。

【図9】 比較例7の担体上で一週間培養後のHOS細胞の顕微鏡写真(200倍)である。

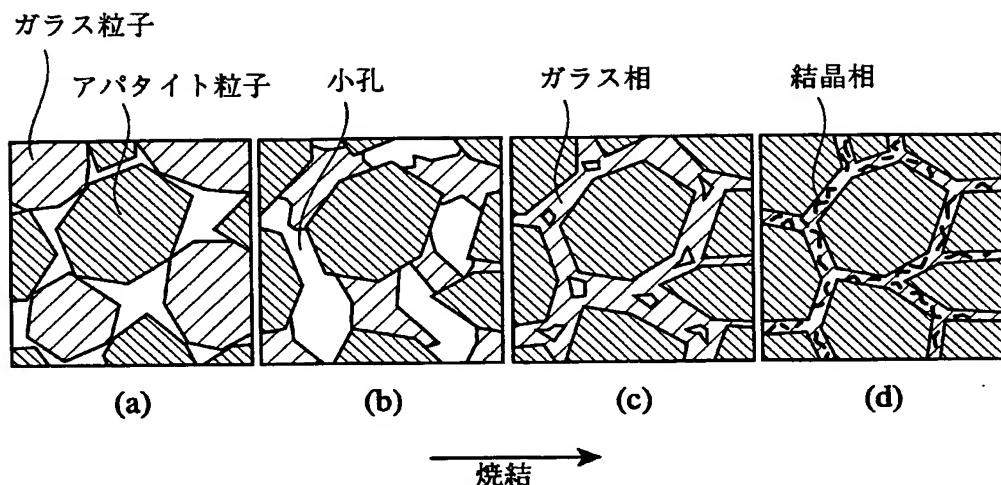
【書類名】 図面
【図1】



【図2】

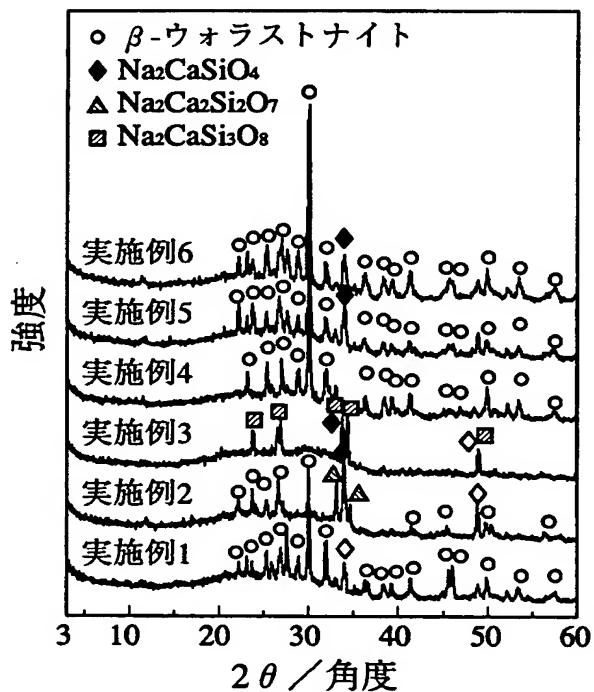


【図3】

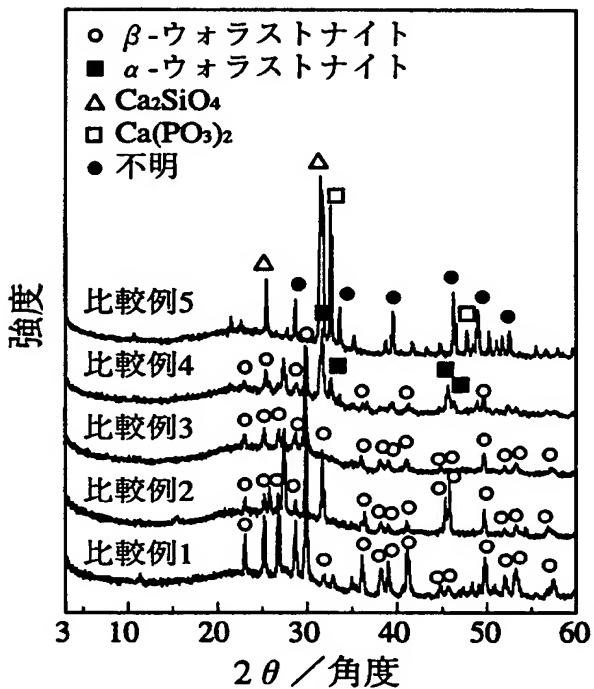


【図4】

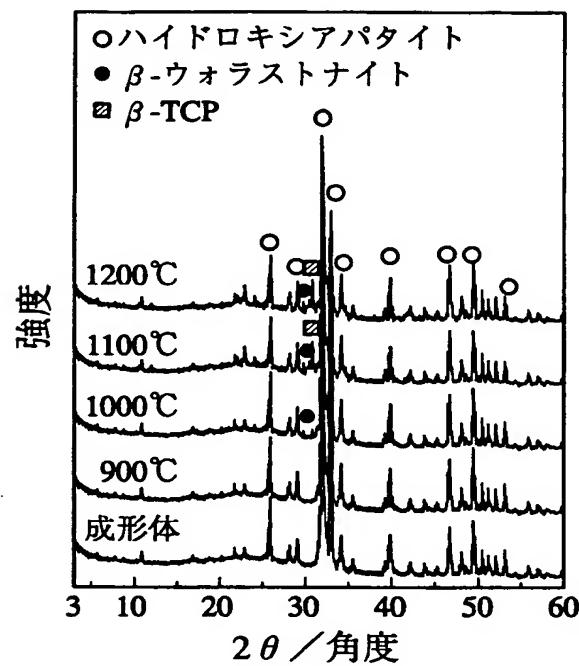
(a)



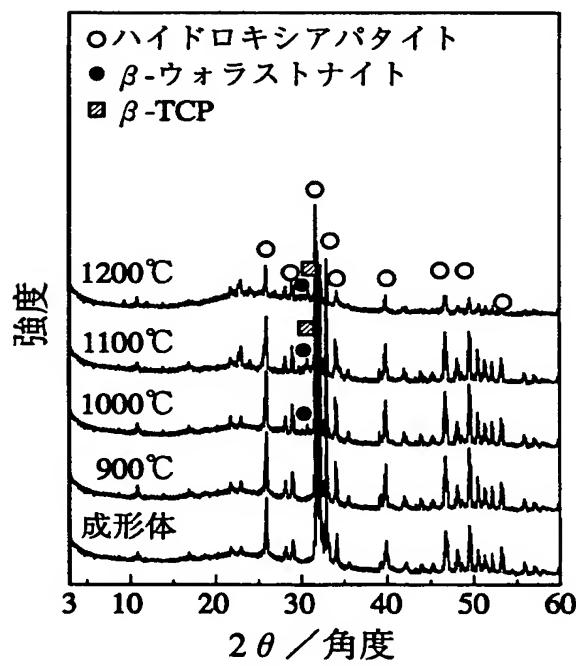
(b)



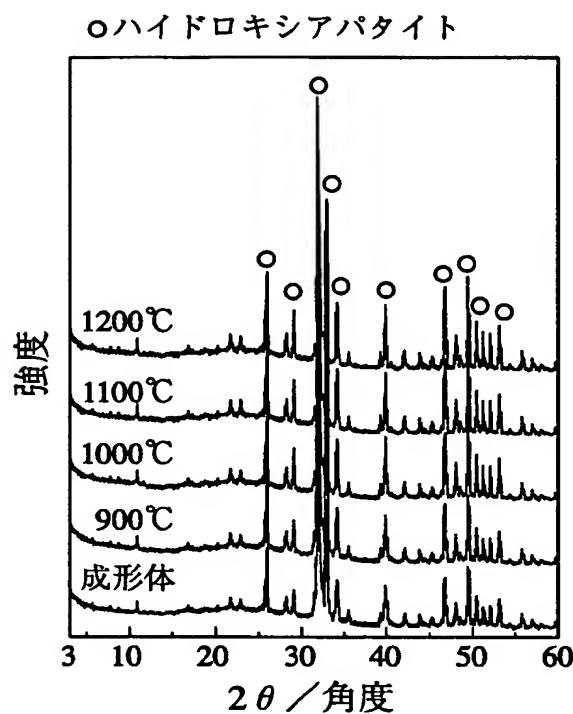
【図5】



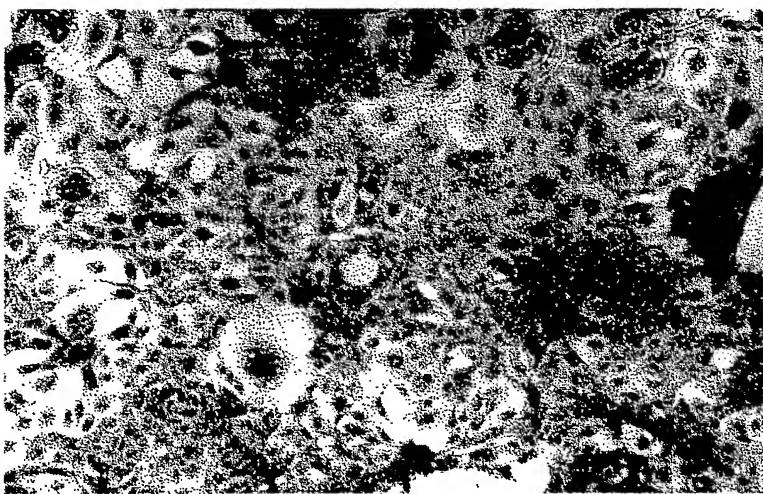
【図6】



【図7】

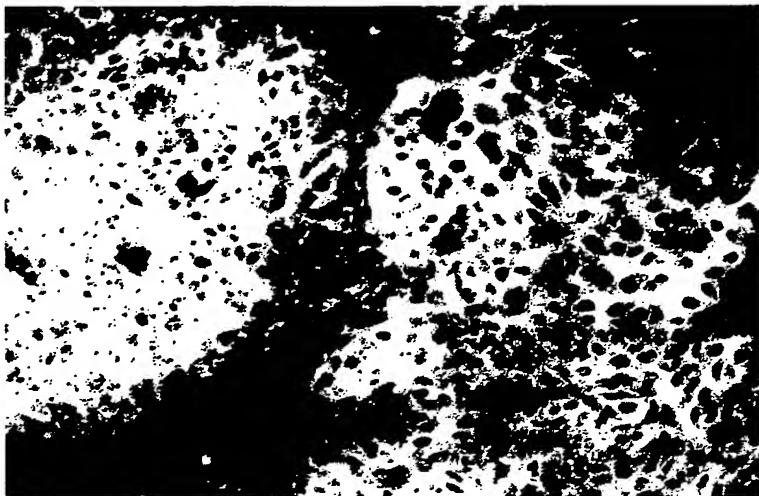


【図8】



特2002-206319

【図9】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ガラス転移温度及び／又は結晶化温度の低い生体活性ガラス、及びこれを用いることにより生体親和性が高くかつ優れた機械的強度及び焼結性を有するリン酸カルシウムガラス焼結体を提供する。

【解決手段】 実質的に30～60 mol%のCaO、40～70 mol%のSiO₂、及び20 mol%以下のNa₂Oからなる組成を有する生体活性ガラス、及びこれを焼結助剤として用いたリン酸カルシウムガラス焼結体。

【選択図】 図1

出願人履歴情報

識別番号 [000000527]

1. 変更年月日 1990年 8月10日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都板橋区前野町2丁目36番9号
氏 名 旭光学工業株式会社

2. 変更年月日 2002年10月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都板橋区前野町2丁目36番9号
氏 名 ペンタックス株式会社

出願人履歴情報

識別番号 [591227516]

1. 変更年月日 1991年10月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府長岡京市梅が丘2丁目50番地

氏 名 小久保 正